

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

RÉCEIVED

13 SEP 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT1821-01912/hj	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02084	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28.02.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K47/48		
Anmelder BIOTECHNOLOGIE-GESELLSCHAFT MITTELHESSEN MBH et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 17 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Dullaart, A Tel. +31 70 340-3290 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-26 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung, Seiten:
 - ☐ Ansprüche, Nr.:
 - ☐ Zeichnungen, Blatt:
5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 1-15 und 20-36 teilweise, und 16-19

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-15 und 20-36 teilweise, und 16-19 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02084

☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

☐ alle Teile.

☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-15, 20-36 beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-15 und 20-36

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-15 und 20-36

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche 1-15 und 20-36

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß sich die Erstellung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts infolge des Arbeitsrückstands im betreffenden technischen Gebiet erheblich verzögert hat.

Für eventuelle Unannehmlichkeiten bitten wir um Entschuldigung und Verständnis.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

In der vorliegenden Anmeldung hat die internationale Recherchenbehörde (IRB) die Recherche einschränken müssen auf Grund Einwände gemäß Artikel 5 und 6 PCT. Die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde (IPEA) schließt sich bei diesen Einwänden an. Somit wird die internationale vorläufige Prüfung dementsprechend eingeschränkt.

Außerdem ist nur für eine der 69 in den vorliegenden Anmeldung beanspruchten Erfindungen eine internationale Recherche vorhanden. Somit kann nur für diesen Gegenstand eine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe ist darin zu sehen, neue Konjugate von Hydroxyethylstärke (HES) mit einem therapeutischen Mittel zur Verfügung zu stellen. Als Lösung dieser Aufgabe werden verschiedene Arzneimittel-HES-Konjugate vorgeschlagen. Das technische Merkmal, das a Priori diese unterschiedliche Lösungen gemeinsam haben ist die Konjugierung an HES. Aus dem Stand der Technik sind schon Lösungen dieser Aufgabe bekannt: siehe z.B. in **EP 0 019 403 A**, Beispiele I-V: Fe; Beispiel VII: Aminosäure, und Beispiel VIII Enkephalin, in **EP 0 304 183 A**, Beispiel 3: Deferoxamin, und in **EP 0 307 827 A**, Beispiele 10-12: Pt-Komplexe. Außerdem beschreibt **DE 30 29 307 A** die für die vorliegende Anmeldung wichtige Oxidation mit Periodate. Daher kann obengenanntes technisches Merkmal nicht mehr als "besonderes technisches Merkmal" im Sinne von Regel 13 PCT dienen, die den technischen Zusammenhang zwischen den beanspruchten Gegenständen darstellt. Als erste stellvertretende Möglichkeit eines "besonderen technischen Merkmals" im Sinne von Regel 13 PCT könnte dann die an der Kopplungsreaktion beteiligte funktionelle Gruppe des Arzneiwirkstoffs (Aminogruppe laut Anspruch 14, gegebenenfalls aktivierte Carboxylgruppe laut Anspruch 16 oder OH-Gruppe laut

Anspruch 18) aufgeführt werden. Die obengenannte Dokumente zeigen aber ebenfalls diese unterschiedliche funktionelle Gruppen. Somit kann auch dieses technisches Merkmal nicht mehr als "besonderes technisches Merkmal" im Sinne von Regel 13 PCT dienen. Da es kein anderes technisches Merkmal gibt, das als "besonderes technisches Merkmal" einen technischen Zusammenhang zwischen den Erfindungen bestimmen könnte, werden die Erfordernisse der Einheitlichkeit der Erfindung nach Regel 13 PCT nicht erfüllt. In Prinzip stellt jede Lösung der unterliegenden Aufgabe, d.h.: jedes Konjugat, eine unterschiedliche Erfindung dar. Um aber die Zahl der Gegenstände soviel wie möglich zu beschränken, wurden diese in die obengenannten Gruppen von Gegenständen auf Grund von therapeutischen Klassen gemäß Anspruch 13 zusammengebracht, insoweit dies auf strukturellen Grund möglich war. Dabei war es aber nicht möglich, alle beanspruchte Arzneimittelkonjugate durch die in Anspruch 13 aufgeführte Definitionen zu kennzeichnen. Dadurch war es notwendig, weitere therapeutische Klassen zu suchen zur Vermeidung weiteres aufteilen in unterschiedliche Konjugate. Auch innerhalb bestimmten therapeutischen Klassen wie aufgeführt in Anspruch 13 mußten die unterschiedliche Konjugate nach Struktur des Arzneimittels zusammengebracht werden. Da für eine Recherche aller Gegenstände erhebliche zusätzliche Rechercheaufwand erforderlich wäre, wurde nur eine Recherche für den ersten Gegenstand durchgeführt. Somit wird nur für diese erste Erfindung eine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt.

Der Vollständigkeit halber seien noch die unterschiedliche Erfindungen genannt:

No.	Ansprüche	Gegenstand
1	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Aminosaccharid-Antibiotikum, d.h. Amikazin, Gentamicin, Neomycin oder Netilmicin ist.
2	1-17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Penicillin-Antibiotikum, d.h. Aminopenicillin, Amoxicillin, Azlocillin, Benzylpenicillin, Floxacillin, Dicloxacillin, Piperacillin oder Ticarcillin ist.

No.	Ansprüche	Gegenstand
3	1-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Cephalosporin-Antibiotikum, d.h. Cefaclor, Cefadroxil, Cefamandol, Cefazolin, Cefepim, Cefotaxim, Cefotetan, Cefoxitin, Ceftazidim, Ceftriaxon oder Cephalothin ist.
4	1-17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Chinolon-Antibiotikum Ciprofloxacin ist.
5	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Polymyxin-Antibiotikum ist, d.h., Colistin.
6	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antibiotikum Cycloserin ist.
7	1-17, 20-39	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antibiotikum Imipenem ist.
8	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Polyen-Antibiotikum Merpatricin ist.
9	1-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Glycopeptid-Antibiotikum Teicoplanin oder Vancomycin ist.

No.	Ansprüche	Gegenstand
10	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antibiotikum Trimethoprim ist.
11	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antibiotikum Aztreonam ist.
12	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antibiotikum Fusidinsäure ist.
13	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Makrolide-Antibiotikum Rifamycin ist.
14	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antibiotikum vom Tetracyclin-Typ, d.h. Tetracyclin, Doxycycline oder Minocyclin ist.
15	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antidepressivum ist.
16	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antidiabetikum ist.
17	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antidiuretikum, d.h.: Desmopressin oder Vasopressin, ist.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02084

No.	Ansprüche	Gegenstand
18	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Anticholinergikum ist.
19	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antiarrhythmikum, d.h. Procainamid, Esmolol, Flecainid oder Mexiletin ist.
20	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antiemetikum Metoclopramid ist.
21	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antiepileptikum ist.
22	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Anti-H ₂ -Histaminikum, d.h. Cimetidine oder Famotidin ist.
23	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antimykotikum, d.h. Flucytosin oder Nystatin ist.
24	1-15, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antisymphotonikum, d.h. Albuterol, Ephedrin, Epinephrin, Isoproterenol, Ritodrin oder Terbutalin ist.

No.	Ansprüche	Gegenstand
25	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antithrombotikum Prostacyclin ist.
26	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Androgen ist.
27	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antiandrogen ist.
28	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Östrogen ist.
29	1-13, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antiöstrogen ist.
30	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antiosteoporosemittel (Knochenresorptionsinhibitor), d.h. Alendronat, Pamidronat oder Tiludronat ist.
31	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Anthracyclin-Antitumormittel Daunorubicin oder Doxorubicin ist.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02084

No.	Ansprüche	Gegenstand
32	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antitumormittel Mitomycin ist.
33	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das hormonale Antitumormittel Octreotid ist.
34	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Vinca-Antitumormittel Vinblastin ist.
35	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das phyto gene Antitumormittel Camptothecin ist.
36	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das alkylierende Antitumormittel Melphalan ist.
37	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Taxan-Antitumormittel Paclitaxel = Taxol ist.
38	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats der zerebrale Vasodilator Nimodipin ist.
39	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats der periphere Vasodilator Hydralazin oder Tolazolin ist.

No.	Ansprüche	Gegenstand
40	1-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das alpha-adrenergische blutdrucksenkende Mittel Clonidin, Methyldopa oder Phentolamin ist.
41	1-17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das diuretische blutdrucksenkende Mittel Furosemid ist.
42	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das fiebersenkende Mittel Indomethacin ist.
43	1-15, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das intravenöse Anaesthetikum (intravenöse Schmerzmittel) Ketamin oder Propofol ist.
44	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Lokalanaesthetikum (lokal wirksame Antischmerzmittel) Procain ist.
45	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das narkotische Schmerzmittel Pentazocin ist.
46	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das entzündungshemmende Mittel Ketorolac ist.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02084

No.	Ansprüche	Gegenstand
47	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Betablocker, d.h. Sotalol, Atenolol, Metoprolol oder Propranolol ist.
48	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Immunsuppressivum Azathioprin ist.
49	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Vitamin, d.h. Folsäure oder Thiamin ist.
50	1-17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antifibrinolytikum Epsilon-Aminocaprinsäure ist.
51	1-17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Antibakterielles Adjunkt, d.h. Cilastatin oder Clavulansäure ist.
52	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats Cosyntropin ist.
53	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antimigrainemittel Dihydroergotamin ist.
54	1-15, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Kardiotonikum Dobutamin oder Dopamin ist.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02084

No.	Ansprüche	Gegenstand
55	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Oxytocikum Ergonovin (=Ergometrin) oder Oxytocin ist.
56	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das antivirale Mittel Ganciclovir ist.
57	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das antihypoglycemische Mittel Glucagon ist.
58	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Lutaliberin (LHRH) ist.
59	1-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats Liothyronin ist.
60	1-15, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Adrenergikum Metaraminol ist.
61	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antiprotozoa-Mittel Pentamidin ist.
62	1-15, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Mydriatikum Phenylephrin ist.

No.	Ansprüche	Gegenstand
63	1-15, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antacidum Tromethamin ist.
64	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Mukolytikum Acetylcystein ist.
65	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Gegengift bei der Verwendung eines Antitumormittels Folinsäure ist.
66	1-13, 16, 17, 20-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats ein Prostaglandin ist.
67	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antiurolithikum Allopurinol ist.
68	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Antiparkinsonmittel Apomorphin ist.
69	1-13, 18-36 teilweise	Konjugat wie beansprucht, pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend dieses Konjugat, dessen Verwendung, sowie Verfahren zu dessen Herstellung, wobei der Wirkstoff des Konjugats das Cholinergikum Edrophonium ist.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Im Recherchenbericht wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 03/000738 A (SOMMERMEYER KLAUS ; FRESENIUS KABI DE GMBH (DE)) 3. Januar 2003 (2003-01-03)**
- D2: EP-A-0 019 403 (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 26. November 1980 (1980-11-26)**
- D3: EP-A-0 304 183 (BIOMED FRONTIERS INC) 22. Februar 1989 (1989-02-22)**
- D4: EP-A-0 307 827 (KURARAY CO) 22. März 1989 (1989-03-22)**
- D5: EP-A-0 315 349 (YISSUM RES DEV CO) 10. Mai 1989 (1989-05-10)**
- D6: WO 97/21452 A (ADVANCED MAGNETICS INC) 19. Juni 1997 (1997-06-19)**
- D7: WO 98/20905 A (SEABORN GEORGE STEPHEN ; HALLAWAY PHILIP E (US); DRAGSTEN PAUL R (US);) 22. Mai 1998 (1998-05-22)**
- D8: WO 99/49897 A (HEMOSOL INC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07)**
- D9: DE 30 29 307 A (FRESENIUS CHEM PHARM IND) 4. März 1982 (1982-03-04)**
- D10: EP-A-0 138 572 (FIDIA SPA) 24. April 1985 (1985-04-24)**
- D11: EP-A-0 609 968 (FIDIA SPA) 10. August 1994 (1994-08-10)**
- D12: WO 96/19242 A (ACCESS PHARMA INC) 27. Juni 1996 (1996-06-27)**
- D13: WO 02/40057 A (PHARMA BIOTECH LTD ; ANZAGHI PIERGIORGIO (IT); STEFLI ROSANNA (IT)) 23. Mai 2002 (2002-05-23)**

D2 beschreibt Konjugate von HES mit Eisen (Beispiele I-V), Insulin (Beispiel VI), Aminosäuren (Beispiel VII) und Enkephalin (Beispiel VIII).

D3 beschreibt Konjugate von HES mit Deferoxamin (Beispiel 3).

D4 beschreibt Pt-Komplexe von HES: siehe Beispiele 10-12.

D5 beschreibt Konjugate von HES mit Phosphatidyl-Ethanolamin. In diesem Dokument wird ebenfalls HES-Phosphatidylserin beansprucht.

D6 beschreibt Konjugate von HES mit intermediäre Verbindungen der vorliegenden Anmeldung in Beispielen 17-18, sowie bestimmte HES-Konjugate.

D7 beschreibt Konjugate von HES mit Deferoxamin (Beispiel 2).

D8 beschreibt Konjugate von HES mit Hämoglobin

D9 beschreibt Konjugate die Oxidation von HES mit Periodat.

D10 beschreibt Gentamycin-Hyaluronat: siehe Tabelle 8

D11 beschreibt Hyaluronat-Salze von Arzneimittel. In Beispiel 26A wird Amikacin benützt.

D12 beschreibt Ionpaar-Konjugate von Heparin mit Ionpaar Antibiotika: Beispiel 32 nennt Amikacin und Gentamycin.

Im zitierten Stand der Technik werden keine Konjugate von HES mit einem Aminosaccharid-Antibiotikum beschrieben. Somit sind die Erfordernisse des Artikels 33.2 PCT für Neuheit erfüllt.

Der nächstliegende Stand der Technik ist in ein der Dokumente **D10** bis **D12** beschrieben. Diese Dokumente beschreiben Ionpaar-Konjugate, in welchen ein Aminosaccharid-Antibiotikum an einem Polysaccharid gebunden ist. Die Konjugate der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich von diesem Stand der Technik dadurch, daß die Aminosaccharid-Antibiotika jetzt an HES gebunden sind. Die Aufgabe, die durch diese Konjugate gelöst werden soll, ist darin zu sehen, weitere Konjugate von einem Aminosaccharid-Antibiotikum mit einem Polysaccharid zur Verfügung zu stellen.

An sich braucht der Fachmann keine erfinderische Qualitäten, um ein Polysaccharid durch ein anderes zu ersetzen. Außerdem hat dieser Fachmann einen großen Wahl aus verschiedenen Herstellungsverfahren (gemäß einer der Dokumente **D2** bis **D9**), damit er ein solches Konjugat herstellen wurde.

Somit werden die Erfordernisse des Artikels 33.3 PCT für erfinderische Tätigkeit nicht erfüllt.